Integratori a base di isoflavoni riducono disfunzione endoteliale nello stroke

Data 29 dicembre 2009
Categoria cardiovascolare

L'isoflavone puro da solo potrebbe produrre benefici significativi sulla funzione endoteliale vascolare e sullo stress infiammatorio in pazienti cardiopatici dopo 12 settimane di supplementazione.

I risultati provenienti da studi epidemiologici che hanno dimostrato una incidenza più bassa di eventi cardiovascolari in popolazioni con elevato consumo di legumi, frutta e vegetali, hanno suscitato un grande interesse nei confronti del potenziale ruolo di derivati polifenolici di origine vegetale nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.
Sotto il profilo biochimico, diverse famiglie di polifenoli sono state riconosciute come sottoclassi di fitoestrogeni e flavonoidi. I fitoestrogeni si trovano soprattutto in legumi come la soia. Studi sperimentali ne hanno evidenziato la versatilità di azione (effetto antiossidante, ipocolesterolemizzante, vasodilatatore, modulante sulla funzione piastrinica). Questi effetti, in aggiunta all'attività agonista parziale degli estrogeni, potrebbero costituire il potenziale meccanismo per la protezione cardiovascolare.
Uno studio recente ha dimostrato che un consumo più elevato di isoflavone, una classe di fitoestrogeni, è associato ad una migliore funzionalità dell'endotelio vascolare e a una minore presenza di aterosclerosi carotidea in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. A fronte di studi condotti in soggetti sani, non esistono ad oggi evidenze documentate di un effetto cardiovascolare dell'isoflavone in pazienti con aterosclerosi e disfunzione endoteliale.
Non è inoltre stato chiarito se l'isoflavone possa fornire un beneficio aggiuntivo in pazienti già in trattamento con trattamenti tradizionali.
Sulla scorta di queste osservazioni, è stato condotto uno studio per valutare l'effetto dell'integrazione di isoflavone per 12 settimane sulla dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale (flow-mediated dilatation, FMD) in pazienti con aterosclerosi clinicamente manifesta e funzione endoteliale alterata.
Sono stati reclutati (gennaio-giugno 2006) 102 pazienti (età media 66±10 anni, 66% maschi; 96 hanno portato a termine lo studio) con stroke ischemico primario o ricorrente (>6 mesi). La diagnosi è stata effettuata in base ad esame clinico e strumentale (TC cerebrale).
Sono stati esclusi i pazienti con stroke cardioembolico, fibrillazione atriale cronica o parossistica, cardiomiopatia dilatativa, valvulopatia significativa, scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV, compromissione renale importante (creatinina >220 mmol/L), insufficienza epatica, disturbi tiroidei, carcinoma endometriale o mammario, gravidanza o allattamento o la presenza, nei ultimi 6 mesi, di eventi cardiovascolari quali stroke, infarto miocardico, angina instabile, rivascolarizzazione coronarica o insufficienza cardiaca acuta. Tutti i pazienti ricevevano un trattamento cardiovascolare stabile e seguivano una dieta adeguata da almeno 3 mesi.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 80 mg/die di isoflavone o placebo per 12 settimane. Un ecodoppler vascolare è stato eseguito al basale e a 12 settimane. Ad ogni visita, venivano misurate pressione arteriosa, frequenza cardiaca, creatininemia, lipidemia, glicemia, insulinemia, HbA1c, proteina C reattiva e concentrazione ematica di superossido dismutasi, 8-isoprostano e malondialdeide (per valutare lo stress ossidativo).

La maggior parte dei pazienti aveva valori alterati di FMD <3,7% al basale (81/102, 80%).
Usato il valore di FMD <3,7% come cut-off, la prevalenza di FMD alterata era simile tra i 2 gruppi al basale (isoflavone: 82% vs controllo 79%, p=0,69). Le capsule sono state ben tollerate dai pazienti e non sono stati evidenziati effetti avversi significativi. Rispetto ai controlli, la FMD a 12 settimane era significativamente più elevata nei pazienti trattati con isoflavoni (effetto del trattamento 1,0%; 95% CI 0,1-2,0; p=0,035).
La prevalenza di FMD alterata a 12 settimane diventava significativamente più bassa nei pazienti trattati con isoflavoni rispetto ai controlli (isoflavone: 58% vs controllo: 79%; p=0,023). Dopo aggiustamento secondo le caratteristiche al basale, il trattamento con isoflavone è risultato associato indipendentemente ad una significativamente più bassa prevalenza di FMD alterata a 12 settimane (OR 0,32; 0,13–0,80; p=0,014).

Il diametro dell'arteria brachiale e l'aumento del flusso ematico in risposta all'iperemia non hanno subito modifiche significative dopo 12 settimane di trattamento (p>0,05). Inoltre, l'effetto assoluto del trattamento con isoflavone sulla FMD brachiale era inversamente correlata alla FMD al basale, suggerendo che l'effetto benefico degli isoflavone fosse più marcato in pazienti con disfunzione endoteliale maggiore. Sono state effettuate analisi per sottogruppi per evidenziare gli effetti di isoflavone in fumatori vs non fumatori e diabetici vs non diabetici. L'effetto su FMD è stato osservato solo nei fumatori e negli ex fumatori (effetto del trattamento: 1,0%; 0,0-1,9; p=0,045) e non nei non fumatori (p>0,05).
L'effetto terapeutico di isoflavone era maggiore nei non diabetici (effetto del trattamento 1,6%; 0,2-3,1; p=0.030) rispetto ai diabetici (effetto del trattamento 0,4%; IC 95% da -1,0 a 1,7; p=0,596). È stato inoltre evidenziato un effetto del trattamento con isoflavone sui livelli di proteina C reattiva (-1,7 mg/L, da -3,3 a -0,1; p=0,033), aggiustato per le differenze al basale e per l'uso di antinfiammatori. La proteina C reattiva è risultata significativamente più bassa nei pazienti con FMD normalizzata rispetto a quelli con FMD alterata a 12 settimane (FMD normale 2,8±0,5 mg/L vs FMD alterata 4,4±0,5 mg/L, p=0,037).
Tuttavia, il trattamento con isoflavone per 12 settimane non ha avuto effetti significativi su dilatazione da nitroglicerina, pressione sistolica e diastolica, frequenza cardiaca e livelli a digiuno di trigliceridi, colesterolo LDL ed HDL, glicemia, HbA1c ed indicatori di stress ossidativo (p>0,05).

I risultati di questo studio dimostrano che l'integrazione con isoflavone 80 mg/die migliora la funzionalità endoteliale, la cui alterazione si correla ad outcome cardiovascolari sfavorevoli nei pazienti cardiopatici. Si ipotizza quindi un effetto di protezione vascolare nei pazienti con aterosclerosi accertata, in assenza tuttavia di un effetto sui fattori di rischio convenzionali come pressione arteriosa, profilo lipidico e glicemico.

In questo studio, l'effetto assoluto su FMD (˜ 1%) dell'isoflavone è molto più piccolo di quello osservato in studi precedenti condotti soprattutto su donne sane in post-menopausa, in cui il deficit estrogenico potrebbe aver influenzato la risposta e non rappresenta comunque un prerequisito per spiegare un effetto positivo nei cardiopatici. Nei pazienti dello studio la risposta minore potrebbe essere la conseguenza di un'alterata sintesi endoteliale di nitrossido.
Questo studio ha inoltre evidenziato la perdita dell'effetto protettivo di isoflavone nei pazienti diabetici, confermando quanto già osservato in precedenza con gli estrogeni (data la somiglianza biochimica tra queste molecole).

L'isoflavone puro da solo potrebbe produrre benefici significativi sulla funzione endoteliale vascolare e sullo stress infiammatorio in pazienti cardiopatici dopo 12 settimane di supplementazione. Questi risultati possono avere delle importanti implicazioni per l'impiego di isoflavone nella prevenzione secondaria nei cardiopatici, in aggiunta agli interventi convenzionali.
Tuttavia, l'editoriale di accompagnamento sottolinea che, nonostante i risultati promettenti (anche se gli indicatori di stress ossidativo come superossido dismutasi, 8-isoprostano e malondialdeide, non sono stati modificati dall'integrazione), sono necessari ulteriori studi per esaminare l'effetto della durata di somministrazione e della dose di isoflavone, così come il veicolo e la fonte di isoflavone. Inoltre, l'analisi per sottogruppi non può rilevare piccole ma significative differenze nella FMD data la limitata ampiezza del campione e necessita quindi di ulteriori conferme.

Conflitto di interesse

Nessuno dichiarato.

Dottoressa Maria Antonietta Catania

Riferimenti bibliografici

Chan YH et al. Reduction of C-reactive protein with isoflavone supplement reverses endothelial dysfunction in patients with ischaemic stroke.

European Heart Journal 2008; 29: 2800-7.
Teragawa H et al. Effect of isoflavone supplement on endothelial function: does efficacy vary with atherosclerotic burden? European Heart Journal 2008; 29: 2710-2.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]